

## 注射用氯诺昔康与注射用头孢甲肟在氯化钠注射液中配伍稳定性研究

朱 军, 熊 琳, 陈富超, 陈琴华, 李 鹏\*

湖北医药学院附属东风医院 药学部, 湖北 十堰 442008

**摘要:** 目的 考察注射用氯诺昔康与头孢甲肟在 0.9%氯化钠注射液中的配伍稳定性, 为临床合理用药提供理论依据。方法 在室温条件下, 采用 HPLC 法测定 8 h 内配伍溶液中氯诺昔康、头孢甲肟的变化, 并观察和检测外观、pH 值变化, 结果 配伍溶液在 8 h 内氯诺昔康的质量分数未见明显变化, 但头孢甲肟质量分数不断下降, 8 h 后为 95.3%。pH 值随时间变化逐渐降低, 溶液颜色随时间变化逐渐加深。结论 在室温条件下, 注射用氯诺昔康与注射用头孢甲肟在 0.9%氯化钠注射液中 2 h 内保持稳定, 可配伍使用。

**关键词:** 注射用氯诺昔康; 注射用头孢甲肟; 配伍; 稳定性; 高效液相色谱

中图分类号: R927.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2014)10-1169-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2014.10.023

## Compatible stability of Lornoxicam for injection and Cefmenoxime for injection in 0.9% sodium chloride injection

ZHU Jun, XIONG Lin, CHEN Fu-chao, CHEN Qin-hua, LI Peng

Department of Pharmacy, Dongfeng Hospital Affiliated with Hubei University of Medicine, Shiyan 442008, China

**Abstract: Objective** To study the stability of compatibility of Lornoxicam for injection and Cefmenoxime for injection in 0.9% sodium chloride injection to supply the evidence for clinical rational administration. **Methods** HPLC method was carried out to study the content change of cefmenoxime and lornoxicam in 0.9% sodium chloride injection under the room temperature. The appearance of the solution was observed and its pH value was determined. **Results** No significant difference was found in the content of lornoxicam within 8 h, but the contents of cefmenoxime declined with 95.3% of the initial concentration during 8 h. The pH value decreased and the color gradually deepened as time went on. **Conclusion** The mixture of cefmenoxime with lornoxicam in 0.9% sodium chloride injection can be used under the room temperature, but must be injected within 2 h.

**Key words:** Lornoxicam for injection; Cefmenoxime for injection; compatibility; stability; HPLC

氯诺昔康为新型非甾体抗炎药, 具有很强的抗炎、镇痛作用, 其消除半衰期短(约 3~5 h), 临床广泛应用于术后镇痛<sup>[1-2]</sup>。头孢甲肟为半合成的第 3 代头孢菌素, 临床上主要用于各种敏感菌所致上呼吸道感染、尿路感染、膀胱炎、盆腔炎、附件炎及术后感染等<sup>[3]</sup>。目前, 临床上常将氯诺昔康与盐酸头孢甲肟配伍用于预防术后感染和术后镇痛。然而此方法为经验性配伍用药, 配伍液是否稳定, 检索国内外文献未发现相关报道, 其安全性无确切的依据。因此本实验根据临床用药浓度, 参考有关文献报道<sup>[4-9]</sup>, 采用高效液相梯度洗脱法考察了室温下氯

诺昔康与盐酸头孢甲肟在 0.9%氯化钠注射液中的配伍稳定性, 为临床安全、合理配伍用药提供参考。

### 1 仪器与试剂

#### 1.1 仪器

德国戴安 UltiMate 3000 高效液相色谱仪, 包括四元低压梯度泵, UltiMate 3000 二极管阵列检测器, Chromeleon 色谱工作站; pHs-3C 型酸度计(姜堰市国瑞分析仪器厂); 日本岛津 AEU-210 电子天平。

#### 1.2 药品与试剂

氯诺昔康、头孢甲肟对照品均购于中国食品药

收稿日期: 2014-06-05

基金项目: 十堰市科学技术研究与开发计划项目(14Y59, 14Y45)

作者简介: 朱 军(1970—), 男, 副主任药师, 副教授, 研究方向: 药物分析与中药物物质基础。Tel: (0719) 8272348 E-mail: zjzj5996518@163.com

\*通信作者 李 鹏(1968—), 男, 湖北十堰人, 博士, 副主任药师, 研究方向: 临床药学。Tel: (0719) 8272346 E-mail: dfyylp@163.com

品检定研究院, 批号分别为 100663-200501、130525-201001; 注射用氯诺昔康购于北京利祥制药股份有限公司, 规格 8 mg/支, 批号 11070551; 注射用盐酸头孢甲肟购于桂林澳林制药有限责任公司, 规格 1.0 g/支, 批号 110406; 氯化钠注射液购于武汉滨湖双鹤药业有限责任公司, 规格 0.9 g/100 mL, 批号 101022105; 乙腈为色谱纯; 水为自制新制注射用水; 其他试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

Sinochrom ODS-BP 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 以乙腈 (A) - 0.05 mol/L KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (B) 为流动相; 梯度洗脱程序: 0~5 min, 18% A, 6~14 min, 45% A, 15~21 min, 18% A; 体积流量: 0.8 mL/min; 柱温: 30 °C; 进样量: 20 μL。

### 2.2 对照品溶液的制备

分别准确称取氯诺昔康、头孢甲肟对照品各适

量, 以乙腈 - 0.05 mol/L KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (18 : 82) 配制含氯诺昔康 0.2 mg/mL、头孢甲肟 0.5 mg/mL 的对照品储备液, 置冰箱中冷藏保存, 备用。

### 2.3 测定波长的选择

在以上色谱条件下, 通过二极管阵列检测器对氯诺昔康、头孢甲肟对照品溶液在 200~800 nm 波长进行全波长扫描, 结果由紫外扫描图谱可以看出: 氯诺昔康、头孢甲肟的最大吸收波长分别为 382、254 nm。

### 2.4 系统适用性试验

取氯诺昔康、头孢甲肟对照品溶液等体积混合, 按照以上色谱条件进样 20 μL, 记录对照品、配伍液样品 (254、382 nm)、氯化钠注射液空白对照的色谱图, 见图 1。头孢甲肟色谱峰保留时间为 6.7 min, 氯诺昔康色谱峰的保留时间为 12.8 min, 两个色谱峰的理论塔板数大于 2 000, 分离度大于 1.5。

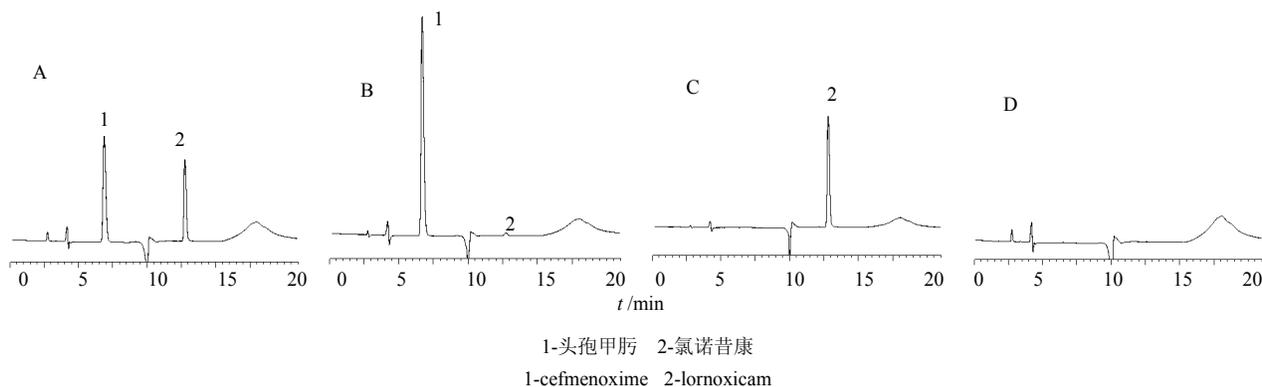


图 1 混合对照品 (A,  $\lambda=254$  nm)、配伍溶液样品 (B,  $\lambda=254$  nm)、配伍溶液样品 (C,  $\lambda=382$  nm) 和空白对照 (D) 的 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of mixed reference substances (A,  $\lambda=254$  nm), compatibility of Lornoxicam for injection and Cefmenoxime for injection (B,  $\lambda=254$  nm), compatibility of Lornoxicam for injection and Cefmenoxime for injection (C,  $\lambda=382$  nm), blank solution (D)

### 2.5 标准曲线的绘制

分别精密吸取 0.2 mg/mL 氯诺昔康、0.5 mg/mL 头孢甲肟对照品储备液 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、5.0 mL 置 10 mL 量瓶中, 以乙腈 - 0.05 mol/L KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (18 : 82) 溶解并加至刻度, 制得质量浓度分别为 10、20、30、40、50、100 μg/mL 氯诺昔康和 25、50、75、100、125、250 μg/mL 头孢甲肟对照品混合溶液。分别精密吸取上述系列混合对照品溶液 20 μL 注入色谱仪, 记录各个色谱图。以各色谱峰的峰面积对质量浓度进行线性回归, 得回归方程, 结果氯诺昔康  $Y=1.529 X-0.23$  ( $r=0.999 2$ ), 头孢

甲肟  $Y=27.58 X+1.92$  ( $r=0.999 4$ ); 结果表明氯诺昔康在 0.5~5.0 μg, 头孢甲肟在 1.25~12.5 μg 线性关系良好。

### 2.6 精密度试验

将含头孢甲肟 100 μg/mL、氯诺昔康 40 μg/mL 混合对照品溶液分别进样 20 μL, 重复进样 6 次, 记录头孢甲肟、氯诺昔康色谱峰面积, 结果其 RSD 值分别为 1.01%、1.35%。

### 2.7 稳定性试验

氯诺昔康、头孢甲肟配伍液置于室温条件下, 分别于 0、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0 h 取样, 进样

20  $\mu\text{L}$ , 记录头孢甲肟、氯诺昔康色谱峰面积, 结果其 RSD 值分别为 1.42%、0.82%。表明制备氯诺昔康、头孢甲肟样品溶液在 4 h 内稳定。

### 2.8 回收率试验

精密量取氯诺昔康、头孢甲肟配伍液适量, 分别精密加入 0.042 mg/mL 氯诺昔康、5.12 mg/mL 头孢甲肟对照品溶液 0.5、1.0、1.5 mL, 混匀, 进样 20  $\mu\text{L}$  测定, 记录色谱峰面积, 计算回收率, 结果氯诺昔康、头孢甲肟的回收率分别为 99.72%、98.68%, RSD 值分别为 1.52%、1.26%。

### 2.9 测定

取配伍液适量, 用 0.45  $\mu\text{m}$  滤膜滤过, 弃去初滤液, 取续滤液 1.0 mL, 置 100 mL 量瓶中, 用纯化水稀释并混匀, 即得测定头孢甲肟的样品溶液; 另取续滤液 5.0 mL, 置 10 mL 量瓶中, 用纯化水稀释并混匀, 即得测定氯诺昔康含量的样品溶液。取上述样品溶液 20  $\mu\text{L}$ , 进样测定, 将测得的峰面积代入回归方程, 计算配伍溶液中氯诺昔康与头孢甲肟的质量分数。

### 2.10 配伍稳定性

**2.10.1 配伍溶液的制备** 模拟临床用药浓度, 取注射用氯诺昔康 8 mg、注射用盐酸头孢甲肟 1.0 g, 用注射用水溶解后加入 0.9%氯化钠注射液 100 mL 中, 摇匀, 置室温条件下, 即得。

**2.10.2 外观与 pH 值变化** 取配伍溶液适量, 分别于 0、1.0、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0 h 观察颜色变化, 并采用 pH 仪测定溶液的 pH 值。在室温条件下, 配伍溶液呈澄明黄色, 8 h 内未能见任何气泡的产生和沉淀的生成。配伍液 pH 值随时间变化逐渐降低, 放置时间越长, 颜色越深。结果见表 1。

**2.10.3 质量分数的变化** 取配伍溶液适量, 分别于 0、1.0、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0 h 进样 20  $\mu\text{L}$ , 测定氯诺昔康、头孢甲肟的峰面积。以配伍溶液 0 h 头孢甲肟、氯诺昔康质量分数为 100%, 计算各个时间点头孢甲肟、氯诺昔康的变化情况, 结果在 8 h 内氯诺昔康的质量分数没有明显的变化, 头孢甲肟的质量分数呈现出一定的下降趋势, 8 h 后质量分数下降为 95.3%。结果见表 1。

表 1 氯诺昔康与头孢甲肟在 0.9%氯化钠注射液中配伍稳定性试验结果  
Table 1 Stability of cefmenoxime with lornoxicam in 0.9% sodium chloride injection

时间/h	氯诺昔康/%	头孢甲肟/%	pH 值	外观
0	100.0	100.0	8.13	黄色澄清、未见沉淀产生
1	100.4	98.9	8.05	黄色澄清、未见沉淀产生
2	99.7	98.2	8.09	黄色澄清、未见沉淀产生
3	99.8	97.9	7.99	黄色澄清、未见沉淀产生
4	101.2	97.1	7.78	黄色澄清、未见沉淀产生
6	98.9	96.5	7.75	黄色澄清、未见沉淀产生
8	99.5	95.3	7.60	黄色澄清、未见沉淀产生

### 3 讨论

头孢甲肟的极性较强, 具亲水性, 而氯诺昔康极性相对较弱, 在反相高效液相色谱法中, 当采用等度洗脱时, 氯诺昔康保留时间过长, 经过初期试验反复测试流动相的组成, 头孢甲肟、氯诺昔康无法在等度洗脱条件下同时测定。为了实验中的分析时间和高效液相色谱选择性等诸多因素, 最终确定梯度洗脱程序, 在此条件下, 头孢甲肟与氯诺昔康高效液相色谱图的出峰峰型较好, 两色谱峰可以在较短的时间获得很好的分离, 两峰的理论塔板数高, 符合高效液相色谱法的测定要求。

近年来, 随着新药的不断问世及临床药物治疗

需要, 将药物联合或混用的现象不断增加, 而联合用药是临床治疗疾病的重要手段, 有利于减少注射给药次数、减少输液容量, 对减轻病人痛苦和简化治疗、护理操作有一定的意义。但是在临床输液配制过程中, 不同的药物混合在一起, 会出现沉淀、混浊、水解和含量降低等变化。因此加强药物在输液中的配伍稳定性对保障临床配伍用药安全尤其重要<sup>[10]</sup>。

目前静脉药物集中配置逐渐取代病区护士的分散配制, 静脉输液配置中心从配置输液到病人输完液体一般不超过 8 h。因此实验考察了配伍液在室温、自然光照射下 8 h 内的稳定性。综合本研究结

果, 在室温条件下, 注射用氯诺昔康与注射用头孢甲肟在 0.9%氯化钠注射液中 2 h 内保持稳定, 可配伍使用。但为了保障临床用药安全, 在配制好输液后应尽快输注, 以免延误病情以及可能由于药物分解而增加病人的输液反应。

#### 参考文献

- [1] 方宝霞, 陈富超, 李 鹏, 等. 氯诺昔康静脉联合用药在术后镇痛中的应用及评价 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2011, 11(8): 684-686.
- [2] 方宝霞, 丁 洁, 陈富超, 等. 注射用氯诺昔康在不同 pH 值氯化钠注射液中的稳定性考察 [J]. 实用药物与临床, 2011, 14(6): 494-495.
- [3] 计佩影, 张 慧, 朱光辉, 等. 注射用盐酸头孢甲肟在 5%转化糖注射剂中的稳定性 [J]. 中国临床药学杂志, 2011, 20(4): 237-238.
- [4] 陈富超, 李 鹏, 方宝霞, 等. 注射用氯诺昔康与氟哌利多注射液配伍稳定性研究 [J]. 中国医药, 2011, 6(3): 335-336.
- [5] 彭 燕, 张玲莉, 沈秉正. 注射用头孢唑林钠在不同溶媒中的稳定性研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(7): 813-817.
- [6] 方宝霞, 陈富超, 时晓亚, 等. 注射用氯诺昔康与盐酸氯胺酮注射液在 0.9%氯化钠注射液中的稳定性研究 [J]. 中国药师, 2011, 14(6): 539-540.
- [7] 张洪峰, 霍好利, 王 乐, 等. 注射用头孢西丁钠与茵栀黄注射液的配伍稳定性研究 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(3): 385-388.
- [8] 潘桂玲. 兰索拉唑与氯诺昔康在注射液中的配伍稳定性 [J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(18): 1589-1590.
- [9] 杨 曼, 丁 洁, 方宝霞, 等. 注射用氯诺昔康在不同输液容器中的稳定性考察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2010, 10(12): 1097-1099.
- [10] 侯疏影. 持续质量改进用于静脉用药调配中心质量管理的成效 [J]. 中国药业, 2014, 23(8): 38-40.